

口腔癌に対する新規温熱療法開発の可能性

戸田(徳山)麗子、井出信次、田所 晋、梅木泰親、竹部祐生亮、瀧居博史、
寺田知加、堤 千明、館原誠晃、里村一人
鶴見大学歯学部口腔内科学講座

緒言

悪性腫瘍に対する標準治療法である手術療法、放射線療法、化学療法は日々進歩しているが、標準治療の適応とならない進行癌患者や制御困難な再発癌患者、複数他臓器への遠隔転移癌患者、さらには全身状態により標準治療が適用できない癌患者に対しては、未だ有効な治療法がないのが現状である。

三大標準治療以外で、これまでに一定の効果をあげている治療法に温熱療法がある。この治療法は、腫瘍組織が健康組織に比較して熱に弱いという生物学的性質を利用したもので、従来は正常細胞への傷害を起さずがん細胞のみを傷害する温度として43℃での治療が行われてきたが、最近新たな温熱療法として、微細電気抵抗発熱技術を利用した熱焼灼療法が開発された。この方法は穿刺針の先端に小型発熱装置が装着されており、穿刺針を腫瘍内に直接刺入し発熱させることで、腫瘍細胞の死滅を誘導する方法である。これまでに伴侶動物(ペット)に発生した口腔癌を対象とした治療において、60℃での本治療法がきわめて有効であることが確かめられており(Takagi et al Oncol Lett 2014)、すでに獣医科領域において臨床応用されている。本治療法は、1) 全身に通電する必要がないこと、2) 温度の正確な制御が可能で、熱傷が回避できることなどから、従来のサーモトロンを用いた温熱療法やラジオ波焼灼療法に比べ副作用の少ない治療法である。

交流磁場誘導発熱装置(アドメテック社)は、ほぼ同様の発熱効果が得られる交流磁場誘導発熱技術を利用した熱焼灼療法を可能とし、ヒト子宮頸部の高度異形成変を対象とした臨床試験も実施されており、現在まで有害事象の報告なく、有効結果が得られている。本治療法においては、腫瘍内に刺入した穿刺針近傍の腫瘍細胞は直接的熱焼灼により熱凝固されるのに対し、これよりやや周辺の腫瘍細胞は熱による壊死に陥り、さらに周辺の腫瘍細胞にはアポトーシスが誘導されているものと考えられている。本法は温熱装置を直接腫瘍部に穿刺し発熱させるという特性から、直接視認、直達できる部位の悪性腫瘍に対してきわめて有効であり、口腔癌は最も応用しやすい腫瘍といえる。そこで本研究では、この微細電気抵抗発熱を利用した熱焼灼装置を応用し、新たな熱焼灼療法の口腔癌への応用の可能性を探ることとした。

方法

雄性6週齢BaLB/cA/JcL-nu/nuマウスの左側背部にヒト口腔扁平上皮癌細胞(HSC4) 1×10^7 cells/100 μ Lを皮下注射し、担癌マウスを構築した。細胞注射7日後に微細電気抵抗を利用した熱焼灼装置(アドメテック社)を用いて66℃、10分間焼灼を行った。焼灼後は、経時的に腫瘍の体積(長径×短径 \times 0.52)、体重の測定を行った。



図1: 微細電気抵抗を利用した熱焼灼装置(アドメテック社)

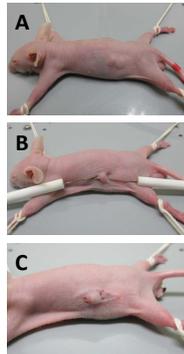


図2: 焼灼時肉眼所見(A: 焼灼前、B: 焼灼中、C: 焼灼後)

結果

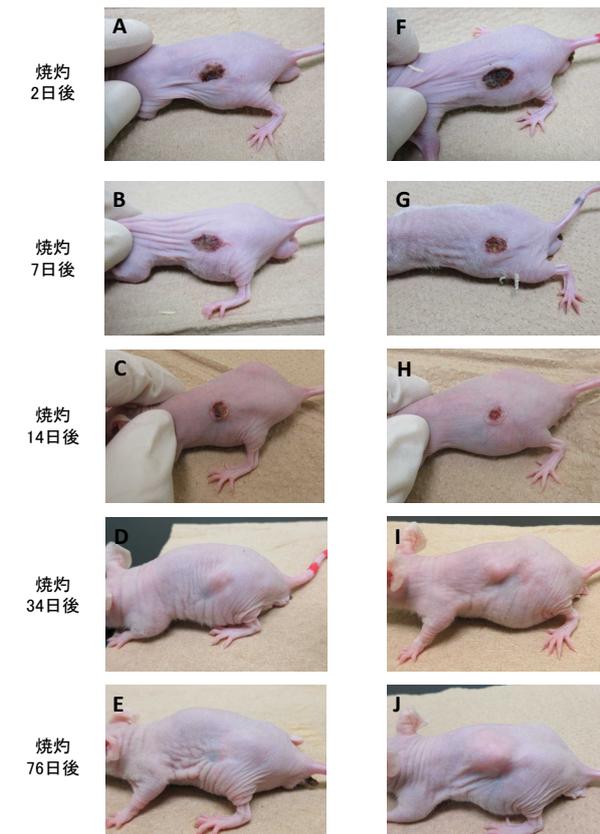


図3: 焼灼後肉眼所見
A~E: 焼灼後改善個体、F~J: 焼灼後再発個体

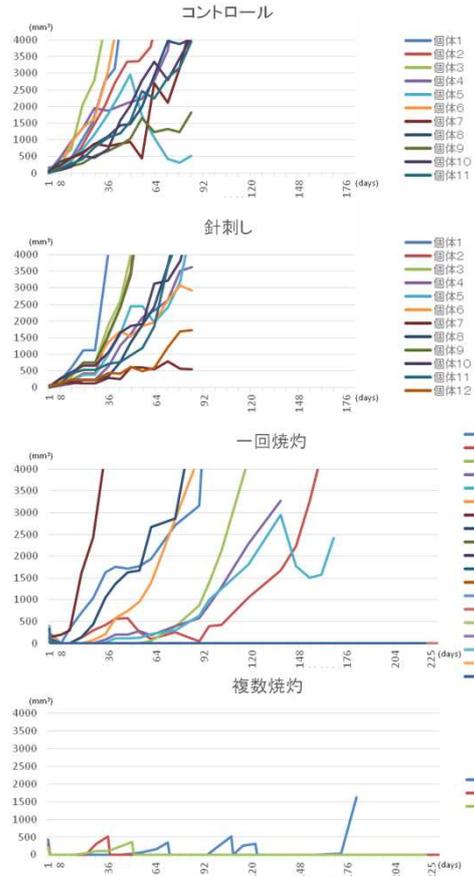


図4: 腫瘍体積

本熱焼灼療法施行後、翌日には全例で腫瘍は消失し、約2~3週で上皮化を認めた。その後も再発を認めず、経過良好な群がある一方、3W後以降に腫瘍の再発を認めた群もあった。一方、1回の焼灼後に再発を認めた個体に対して、再発後400~500mm³程度の大きさで再度焼灼を施行することで腫瘍の制御が可能な個体もあり、6か月以上の生存期間を得ることが出来た。なお、コントロール群と針刺しのみ群では、腫瘍径は経時的に増大し、人道的エンドポイントを迎えた。

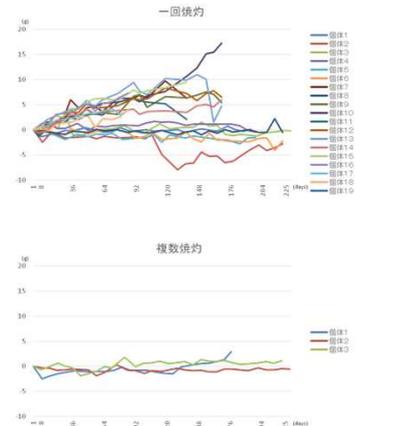


図5: マウス体重

全研究期間を通してマウスの体重変化に異常は認めなかった。

結語

今回実験を行った全個体において、本熱焼灼療法施行後、一度腫瘍の消失を認めた。ただ、一度の焼灼療法のみでは全19個体中8個体で再発が認められた。その他の11個体では一度の焼灼で腫瘍の再発は認めず、かつ半年以上の生存期間を確認できた。一方、再発の度に複数回の焼灼を行うと、全3個体中2個体で腫瘍の再発制御が可能で、半年以上の生存期間を確認できた。ただ、これらは腫瘍再発早期に焼灼療法を行っていることから制御できた可能性は否定できない。以上のことから、本法がヒト口腔扁平上皮癌の治療に有用である可能性が示唆された。かつ、再発に対する加療としても有用である可能性が示唆された。本法は、全身麻酔下での手術適応とならない患者や、根治的治療が困難な患者の姑息的治療法としても、応用可能であると考えられる。また、N数を増やし同様の検討を行うとともに、異なる悪性腫瘍細胞でも同様の実験を重ね本法の口腔癌への臨床応用を目指したい。加えて、切除不能な進行口腔癌への応用を視野に入れたマウスを対象とした実験も開始しており、一定の腫瘍縮小効果を見出している。今後は進行癌に対するサルベージ療法としての本法の応用にも着目し検討を進める予定である。

日本口腔科学会 COI開示
筆頭発表者: 戸田(徳山)麗子
受託研究・共同研究費: 株式会社アドメテック